

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年11月8日 (08.11.2001)

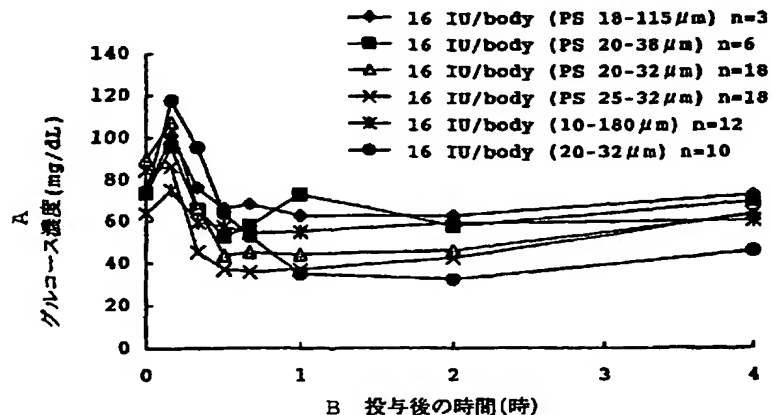
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/82950 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 38/28, 9/72, 47/02, A61P 3/10 (74) 代理人: 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.); 〒107-0052 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/03642
- (22) 国際出願日: 2001年4月26日 (26.04.2001) (81) 指定国 (国内): CA, CN, KR, RU, US.
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 添付公開書類:
特願2000-133289 2000年5月2日 (02.05.2000) JP — 国際調査報告書
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社 ディーディーエス研究所 (DDS RESEARCH LTD.) [JP/JP]; 〒890-0081 鹿児島県鹿児島市唐湊4丁目21-1 Kagoshima (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 永田良一 (NAGATA, Ryoichi) [JP/JP]; 〒890-0081 鹿児島県鹿児島市唐湊4丁目21-1 Kagoshima (JP).

(54) Title: PERNASALLY ABSORBABLE INSULIN PREPARATIONS

(54) 発明の名称: インスリンの経鼻吸収用製剤



A...GLUCOSE CONCENTRATION (mg/dL)

B...TIME AFTER ADMINISTRATION (h)

(57) Abstract: Insulin preparations containing as the carrier porous spherical calcium carbonate which is an aggregate of column or needle crystallites or parallel intergrowths of both. The preparations are advantageously usable in the treatment of diabetes.

[続葉有]

WO 01/82950 A1



(57) 要約:

柱状もしくは針状の結晶子もしくはそれらの平行連晶の集合体である多孔質球状炭酸カルシウムを担体とするインスリン含有製剤が開示される。この製剤は糖尿病の治療に有利に使用できる。

明 細 書

インスリンの経鼻吸収用製剤

技術分野

本発明は、インスリンの経鼻吸収用製剤に関し、より具体的には、担体として
5 特定の形態をした炭酸カルシウム粒状物を使用する該製剤、ならびに糖尿病の治療方法に関する。

背景技術

現在の糖尿病治療薬としてのインスリンは、注射用製剤が臨床で使用されており、比較的簡便な皮下注射用製剤が主として自己注射に使用されている。しかし、
10 その注射用製剤としての性格から、患者は、生涯、1日に1～4回、食前に自己注射をしなければならず、そのわずらわしさなどが糖尿病治療の問題点の1つとなっている。

他方、一般的に短時間で薬物を血中に移行させる投与経路として鼻腔内投与が知られているが、今まだ、実用化されているインスリンの鼻腔内投与または経鼻
15 吸収用製剤は存在しない。従来、試みられてきた経鼻吸収用製剤では、一般に吸収性が悪く不安定であるか、また、一定の吸収促進剤を使用するものにあっては、鼻腔粘膜に対する刺激性の存在などのために実用化には至らなかったからである。

ところで、特開平8-27031号公報は、インスリン、カルシトニン等の生理活性ペプチドを初めとする多種多様な薬物の経鼻吸収用組成物として、薬物を
20 多価金属化合物キャリアーに均一に分散、付着結合させた組成物を開示している。この開示によると、例えば、平均粒子径30～60 μm のヒドロキシアパタイト、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等をキャリアーとすることで、薬物の体内（または血中内）移行に良好な結果がもたらされることが示唆される。この公報に、インスリン製剤として具体的に記載され、そしてイン・ビボ試験が行われているものとしては、粒子径40～45 μm のヒドロキシアパタイトをキャリアーとする経鼻吸収用組成物がある。該組成物は、皮下投与製剤と同様なパターンの血中グルコース（血糖値）の低下をもたらすことが例証
25 されている。

特開平8-27031号公報に記載されている上記の経鼻吸収用組成物は、一

定の目的を達成しており、極めて有用なものであるが、しかし、さらなる改良された（例えば、生物学的利用率が向上した）経鼻吸収用組成物に対するニーズは、依然として存在するであろう。

- したがって、本発明の目的は、製剤におけるインスリンの生物学的利用率がさらに高まったインスリンの経鼻吸収用製剤を提供することにある。

発明の開示

- 本発明者は、上記目的を達成すべく、インスリンと各種担体の組み合わせと、それらを鼻腔内投与した場合の薬物の血中への移行について研究してきたところ、インスリンの担体として特定の形態の炭酸カルシウムを使用すると、血中へ移行するインスリン濃度を有意に高めることができ、かつ、血糖値を有意に低下できることを見出した。

本発明はこのような知見に基づくものである。

- したがって本発明によれば、インスリンとその担体としての多孔質球状炭酸カルシウムとからなる組成物を含有するインスリンの経鼻吸収用製剤、並びに、インスリンとその担体としての炭酸カルシウムからなる組成物であって、該炭酸カルシウムが立方体型もしくは三方晶系の結晶からなり（より具体的には、局方品に由来する）、そして粒径が $20 \sim 32 \mu\text{m}$ の範囲内にある組成物を含有するインスリンの経鼻吸収用製剤、が提供される。

- また別の態様の本発明として、インスリンの投与を必要とする糖尿病患者にインスリンとその担体としての多孔質球状炭酸カルシウムとを含んでなる組成物を、インスリンの有効量が投与されるように経鼻投与することを含んでなる糖尿病の治療方法も提供される。

- またさらに別の態様の本発明として、インスリンの経鼻吸収用製剤を調製するためのインスリンとその担体としての多孔質球状炭酸カルシウムとを含んでなる組成物の使用も提供される。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の製剤の担体として使用できる多孔性球状炭酸カルシウムの顕微鏡写真であり；

図2はカニクイザルにおける各製剤の鼻腔内投与後の血清中インスリン濃度の

推移を示すグラフであり；

図3はカニクイザルにおける各製剤の鼻腔内投与後の血清中グルコース濃度の推移を示すグラフであり；

図4はカニクイザルにおける各製剤の投与後の血清中インスリン濃度の推移を示すグラフであり；そして

図5はカニクイザルにおける各製剤の投与後の血清中グルコース濃度の推移を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明にいう「インスリン」は、ヒトの糖尿病の治療に使用できるものであれば、それらの起源を問うものではなく、また、いかなる修飾もしくは改変のなされたインスリンをも包含する。したがって、本発明にいう「インスリン」としては、現在、臨床的に使用されているヒトインスリン、ブタ精製インスリン、半合成ヒトインスリン、ヒトイソインスリン、等、ならびに遺伝子操作技術を利用して得られるヒトインスリンおよびその改変体であって、ヒトインスリンと同様の活性を有するもののすべてを挙げることができる。

担体として使用する炭酸カルシウムは、その形態が、少なくとも多孔質球状であるか、または少なくとも、実質的に粒径20～32 μm の立方体型もしくは三方晶系の結晶によって占められているものである。

上記の「多孔質球状」とは、多孔質球状炭酸カルシウムの一例の顕微鏡写真を示す図1からも理解できるが、柱状もしくは針状の結晶子もしくはそれらの平行連晶の集合体であって、全体として、実質的に球状をしている形態を意味する。なお、平行連晶とは、2個以上の結晶固体が、ある結晶軸を平行にしてともに発達している成長状態をいい、これらまたは多数の結晶子が集合して一体となってある一つの球状粒子を形成することにより、該粒子は多孔質となるものと推測される。

かような多孔質球状炭酸カルシウムは、粒径が実質的に18～115 μm の範囲内にあるものである。本明細書で「実質的に」という場合、理想粒子または粒子のすべて（100%）が示す問題の特徴または挙動と同一のものを示しうる範囲を意味する。例えば、粒径について、「実質的に」の語を使用する場合に、関

連する粒子の少なくとも70%、好ましくは少なくとも90%が示されている粒子径の範囲内に入ることを意味する。該多孔質球状炭酸カルシウムの好ましい粒径は、実質的に20~32 μm の範囲内にあり、より好ましくは、関連する粒子の100%の粒径が20~32 μm である。さらに、粒径が上記範囲内にあって、
5 メジアン径が22 μm 以上で、かつ30 μm 未満の範囲内にあるものが特に好ましい。

また、上記好ましい粒径にある炭酸カルシウムは、上述した多孔質球状のものでなく、例えば、局方品から分級して得ることのできる立方体型もしくは三方晶系の結晶からなる、主としてカルサイト型のものであっても、40~45 μm もしくはそれ以上の粒径をもち、そして同一の晶癖をもつ炭酸カルシウムに比し、
10 有意に優れたインスリンの担体として機能しうる。

なお、本発明で使用するることのできる、多孔質球状炭酸カルシウムは、それ自体公知の化学合成法によって製造し、必要により分級することによって、目的の粒径範囲のものを得ることができる。なお、本発明の文脈上、軽質炭酸カルシウムとは、天然で産出するもの以外の化学合成品を意味する。このような、合成炭酸カルシウムは、一般に、石灰石を焼成した後、気液反応によって再び炭酸化させて製造できる。このような製造に際して、必要により反応を促進もしくは調整
15 できる添加物を存在させてもよく、また、反応温度、攪拌条件等を制御することにより、目的の合成炭酸カルシウムを取得できる。なお、上記製造工程から理解
20 できるように、本発明にいう炭酸カルシウムは、例えば、局方品に要求される性質を満足することを前提に、マグネシウムおよびアルカリ金属等を含んでいてもよい。

さらに、本発明で利用できる多孔性球状炭酸カルシウムおよび特定の粒径をもつものを分級取得できるものの粒度分布の一例を下記表1に示す。

表 1

画分	粒子径 $\times(\mu\text{m})$	差分値 (%)
1	171	0
2	140	0
3	114	0.20
4	94	0.65
5	77	1.95
6	62	9.75
7	50	35.50
8	40	38.20
9	35	10.95
10	28	1.95
11	23	0.62
12	18	0.23
13	15	0
14	12	0
15	10	0

なお、本発明で使用するこのできる炭酸カルシウムは、比表面積（BET法）が $1.5\text{ m}^2/\text{g}$ 以上であり、市販されている一般的な軽質炭酸カルシウムの比表面積が、 $0.1\sim 0.3\text{ m}^2/\text{g}$ であるのに比し、有意に大きい比表面積をもつことに特徴がある。

担体としてのかような炭酸カルシウムまたは適当なふるいを介して得られるその分級品は、それらにインスリンが単層または多層として吸着もしくは担持される限り、任意の量のインスリンと組み合わせることができるが、一般的には、両者からなる組成物の総重量当たり、 $0.1\sim 50$ 重量%、好ましくは $1\sim 10$ 重量%のインスリンを配合することができる。該組成物は、当該技術分野で常用されている練合装置を使用して、インスリンと炭酸カルシウムに適量の水を加えて親密に練合し、凍結乾燥することにより調製できる。

かような組成物は、それ自体、本発明にいうインスリンの経鼻吸収用製剤となりうるが、該組成物の調製時にまたは調製後に、本発明の製剤に悪影響を及ぼさ

ない範囲で、経粘膜吸収促進剤、安定化剤、保護剤、等を加えてもよい。本発明の製剤は、そのまま、またはカプセルに密閉包装しておくのが、貯蔵上、好都合である。こうして提供できる本発明の経鼻吸収用製剤は、経鼻投与後の薬物動態特性（例えば、最高血中濃度、血中濃度曲線下面積、生物学的利用率）が有意に高まったものである。経鼻投与には、それ自体既知の経鼻投薬用デバイス、例えば、鼻腔スプレー等を使用することができる。

投与量は、患者における疾患の状態、年齢、体重等によって、最適量が変動するので限定できないが、後述するカニクイザルに対する薬物動態学的パラメーター等を参考に、各患者ごとに専門医によって決定されるのが望ましい。

10 なお、上記で得られる本発明の経鼻吸収用製剤は、ノボ・ノルディスク社のヒトインスリン（遺伝子組換え）皮下投与剤ノボリン [Novolin（商標）] を上廻るような毒性は示さなかった。

以下、本発明に従うインスリンの経鼻吸収用製剤の使用例を参照しながら本発明をさらに説明するが、これらに本発明を限定することを意図するものでない。

15 なお、本例で使用したインスリンは、ノボ・ノルディスク社から入手した。ヒトインスリン（遺伝子組換え）である。

カニクイザルによる薬物動態および薬理試験：

特記しないかぎり、各群雄3～18匹のカニクイザル（体重2～7kg）に被験製剤を経鼻単回投与し、それぞれ経時的な、血中インスリン濃度および血清中のグルコース濃度を測定した。

インスリンおよびグルコース濃度の測定は、それぞれ、EIA法（酵素免疫法）およびGlc・G-6-PDH法によった。

25 製剤の投与方法は、各製剤をカプセルに充填し、鼻腔内投与デバイス（ジェットライザー、株式会社ユニシアジェックス）を用いて、鼻腔内に投与する方法によった。

（1）カニクイザルにおける多孔質球型炭酸カルシウム〔粒径：20～32 μ m（以下、PSCaCO₃ 20～32 μ mという）〕、局法品由来の立方体型炭酸カルシウム〔粒径：20～32 μ m（以下、CaCO₃ 20～32 μ mという）〕、比較として局法品由来の立方体型炭酸カルシウム〔粒径：10～180

μm (以下、 CaCO_3 10~180 μm という)] およびNovolin (商標) R40 (皮下投与) の血清インスリンの薬物動態学的パラメーター (平均値 \pm 標準誤差) を決定した結果を下記表2に示す。

さらに、図2および3に、それぞれ、上記の経鼻吸収用製剤の血清インスリン濃度およびグルコース濃度の経時変化を示す。

表 2

製剤の種類	球型結晶炭酸カルシウム製剤 (PSCaCO_3 20-32 μm)	立方体型結晶炭酸カルシウム製剤 (CaCO_3 20-32 μm)	立方体型結晶炭酸カルシウム製剤 (CaCO_3 10-180 μm)	NovolinR40
動物数	6	10	12	12
投与経路	経鼻	経鼻	経鼻	皮下
投与量(IU/body)	16	16	16	0.5
C_{\max} (IU/mL)	403.47 \pm 43.60	218.22 \pm 28.93	58.86 \pm 7.15	103.06 \pm 14.42
t_{\max} (h)	0.17 \pm 0.00	0.36 \pm 0.03	0.28 \pm 0.02	0.29 \pm 0.04
$t_{1/2}$ (h)	1.02 \pm 0.18	0.68 \pm 0.04	2.18 \pm 0.92	0.98 \pm 0.13
AUC_{0-4} ($\mu\text{U}\cdot\text{h/mL}$)	206.85 \pm 17.71	187.86 \pm 32.38	72.38 \pm 8.95	113.67 \pm 13.71
MRT(h)	0.78 \pm 0.07	0.92 \pm 0.05	1.27 \pm 0.08	1.09 \pm 0.09
相対的生物学的利用率 (%)	5.69	5.17	2.00	100.00

表2より、一匹当たり16IUのインスリンを鼻腔内投与した場合、 PSCaCO_3 20~32 μm および CaCO_3 20~32 μm (本発明) は、本発明にいう多孔質球型でない炭酸カルシウム (粒径: 10~180 μm) の担体を使用した場合に比べて、有意に生物学的利用率が高まり、さらに、 PSCaCO_3

20~32 μm は、 CaCO_3 20~32 μm に比べて、生物学利用率が約1.1倍、 C_{\max} は約1.8倍となり、さらなる生物学的利用能の改善がみられる (図2も参照のこと) 。図2に関する生データを表3~5に示す。

(2) 上記と同様にカニクイザルに対する、それぞれ、多孔質球型炭酸カルシウム [粒径18~115 μm (以下、 PSCaCO_3 18~115 μm) 、粒径20~38 μm (以下、 PSCaCO_3 20~38 μm) 、粒径20~32 μ

m (以下、 PSCaCO_3 20~32 μm)、粒径25~32 μm (以下、 PSCaCO_3 25~32 μm)]、ならびに局法品由来の立方体型炭酸カルシウム [粒径20~32 μm (以下、 CaCO_3 20~32 μm)、粒径10~180 μm (以下、 CaCO_3 10~180 μm)] を担体とした製剤の鼻腔内への投与 (インスリン16IU/匹) 後の、血清インスリン濃度および血清グルコース濃度の変化を測定した。結果を、それぞれ、図4および5に示す。

表3 : PSCaCO_3 20-32 μm の投与 (経時的インスリン濃度変化)

動物 No.	インスリン($\mu\text{U}/\text{mL}$)							
	0	10分	20分	30分	40分	1時間	2時間	4時間
1	36.2	425.6	229.7	125.0	73.2	33.6	9.0	13.2
2	31.7	494.4	332.4	156.1	121.4	56.7	13.3	2.7
3	22.3	263.6	164.4	82.2	59.9	37.7	16.7	6.8
4	59.5	321.8	220.4	101.0	72.6	60.7	26.7	23.7
5	31.4	367.8	124.5	97.8	66.4	29.3	7.6	4.8
6	58.8	547.6	310.4	102.1	60.1	28.5	13.9	16.9
平均	39.98	403.47	230.30	110.70	75.60	41.08	14.53	11.35
標準偏差	15.52	106.81	80.59	26.12	23.17	14.09	6.83	8.06

表4 : CaCO_3 20-32 μm の投与 (経時的インスリン濃度変化)

動物 No.	インスリン($\mu\text{U}/\text{mL}$)							
	0	10分	20分	30分	40分	1時間	2時間	4時間
1	13.3	181.2	275.6	224.5	214.6	115.2	27.2	6.7
2	29.2	237.8	294.0	198.0	123.6	47.2	8.7	3.5
3	13.7	175.7	236.8	156.6	84.6	72.2	11.3	4.6
4	13.4	224.3	344.6	305.2	291.8	203	28.9	4.3
5	20.8	69.2	145.1	93.4	74.9	33.5	8.5	4.4
6	13.7	30.7	67.6	60.9	94.9	38.2	5.9	1.3
7	9.0	134.7	214.8	115.4	72.4	27.2	4.3	2.9
8	19.2	39.0	125.4	82.6	84.7	41.1	13.8	5.3
9	31.1	121.5	123.8	71.7	62.6	28.9	4.2	4.1
10	6.5	163.7	327.2	262.4	160.1	67.9	23.3	7.1
平均	16.99	137.78	215.49	157.07	126.42	67.44	13.61	4.42
標準偏差	8.09	72.79	95.88	86.37	74.83	54.67	9.44	1.71

表 5 : CaCO_3 10-180 μm の投与 (経時的インスリン濃度変化)

動物 No.	インスリン($\mu\text{U}/\text{mL}$)							
	0	10分	20分	30分	40分	1時間	2時間	4時間
1	21.0	54.5	65.2	45.1	30.5	28.4	37.5	8.6
2	21.7	85.8	111.7	68.2	70.4	37.8	15.8	14.7
3	21.9	16.0	46.3	27.0	12.9	21.6	6.1	8.9
4	34.0	42.8	76.0	46.6	46.2	24.3	6.6	11.8
5	7.8	25.0	20.3	13.7	8.8	6.1	2.9	2.5
6	5.6	45.3	58.9	46.5	30.9	19.2	5.9	1.9
7	29.9	54.7	19.9	33.8	40.7	32.0	27.6	6.9
8	4.8	40.1	44.5	34.0	23.5	15.1	6.1	2.2
9	16.5	28.8	19.2	18.2	12.9	9.7	21.5	14.3
10	2.1	61.2	45.1	32.5	27.5	14.6	4.4	1.8
11	15.8	39.8	44.0	32.9	25.3	28.9	6.8	7.9
12	7.7	71.8	90.0	66.4	40.1	23.0	4.4	12.2
平均	15.73	47.15	53.43	38.74	30.81	21.73	12.13	7.81
標準偏差	10.32	19.85	28.75	16.79	17.08	9.33	11.12	4.84

各表、および、特に図2および4、特に図4から明らかなように、本発明に従う経鼻吸収用製剤、 PSCaCO_3 20~32 μm 、 PSCaCO_3 20~38 μm 、 PSCaCO_3 25~32 μm 、 PSCaCO_3 18~115 μm および CaCO_3 20~32 μm は、比較 CaCO_3 10~180 μm に比べて有意に血清インスリン濃度を高める。

産業上の利用可能性

本発明に従うインスリンの経鼻吸収製剤は、許容しえないような刺激性を伴うことなく、血清インスリン濃度を高め得るので、インスリンの投与が必要な糖尿病の治療に有用である。したがって、医薬製造業等で利用可能である。

請 求 の 範 囲

1. インスリンとその担体としての多孔質球状炭酸カルシウムとからなる組成物を含有するインスリンの経鼻吸収用製剤。
2. 多孔質球状炭酸カルシウムが、軽質炭酸カルシウムの柱状もしくは針状の結晶子もしくはそれらの平行連晶の集合体である請求項1記載の製剤。
3. 多孔質球状炭酸カルシウムが、実質的に粒径18～115 μm の範囲内にある請求項1または2記載の製剤。
4. 多孔質球状炭酸カルシウムが、実質的に粒径20～32 μm の範囲内にある請求項1または2に記載の製剤。
5. 多孔質球状炭酸カルシウムが、実質的に粒径20～32 μm の範囲内にあり、かつメジアン径が22 μm 以上で、かつ30 μm 未満の範囲内にある請求項1または2に記載の製剤。
6. 多孔質球状炭酸カルシウムが、粒径20～32 μm の範囲内にある請求項1または2に記載の製剤。
7. インスリンと多孔質球状炭酸カルシウムとからなる組成物におけるインスリンの含有率が、重量基準で、0.1～50%である請求項1～6のいずれかに記載の製剤。
8. 多孔質球状炭酸カルシウムが、比表面積1.5 m^2/g 以上である請求項1～7のいずれかに記載の製剤。
9. インスリンとその担体としての炭酸カルシウムとからなる組成物であって、該炭酸カルシウムが、実質的に立方体型もしくは三方晶系の結晶からなり、そして粒径が20～32 μm の範囲内にある組成物を含有するインスリンの経鼻吸収用製剤。
10. インスリンと炭酸カルシウムとからなる組成物におけるインスリンの含有率が、重量基準で、0.1～50%である請求項1～9のいずれかの一つに記載の製剤。
11. インスリンの投与を必要とする糖尿病患者にインスリンとその担体としての多孔質球状炭酸カルシウムとを含んでなる組成物を、インスリンの有効量が投与されるように経鼻投与することを含んでなる糖尿病の治療方法。

1 2. 該炭酸カルシウムが、実質的に立方体型もしくは三方晶系の結晶からなり、そして粒径が20～32 μm の範囲内にあり、そしてインスリンと炭酸カルシウムとからなる組成物におけるインスリンの含有率が、重量基準で、0.1～50%である請求項1記載の治療方法。

5 1 3. インスリンの経鼻吸収用製剤を調製するためのインスリンとその担体としての多孔質球状炭酸カルシウムとを含んでなる組成物の使用。

1 4. 該炭酸カルシウムが、実質的に立方体型もしくは三方晶系の結晶からなり、そして粒径が20～32 μm の範囲内にあり、そしてインスリンと炭酸カルシウムとからなる組成物におけるインスリンの含有率が、重量基準で、0.1～50%である請求項1記載の使用。

10

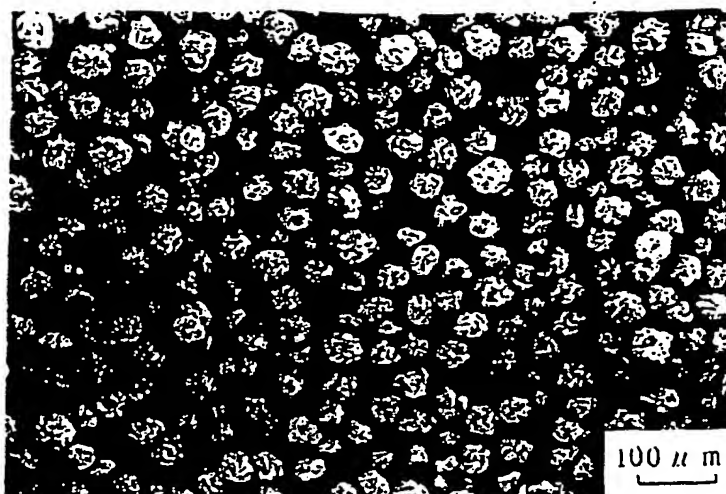
15

20

25

This Page Blank (uspto)

【図 1】



100 倍



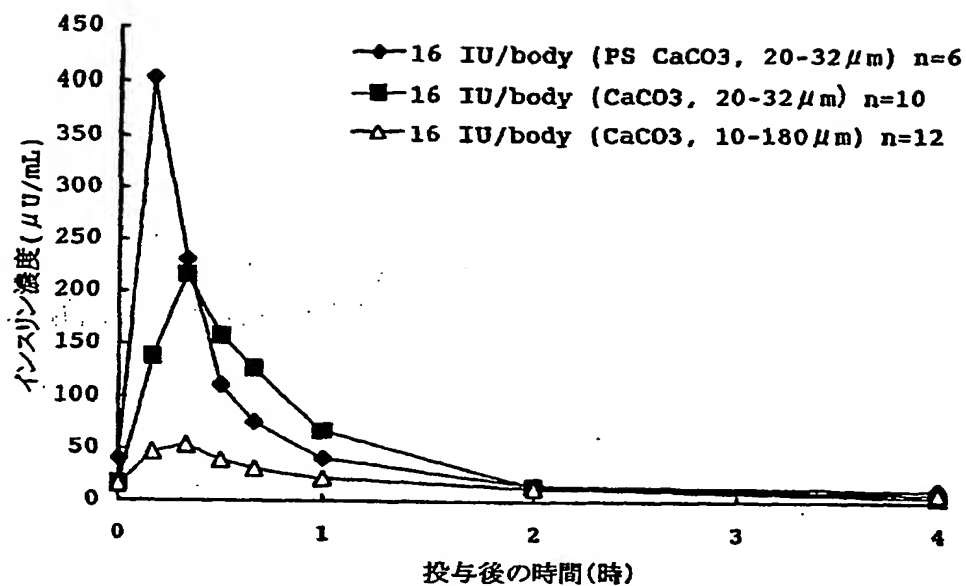
1,000 倍



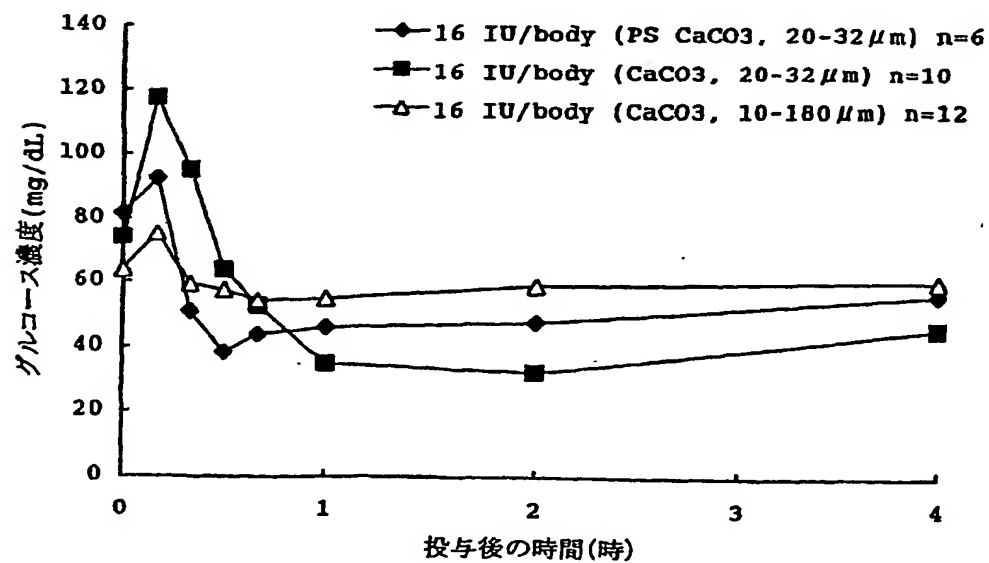
10,000 倍

This Page Blank (uspto)

【図 2】

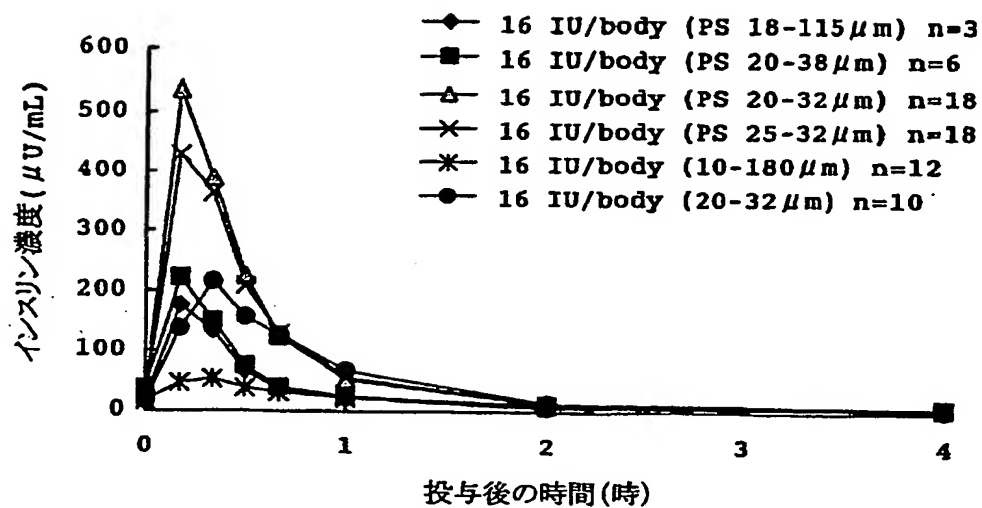


【図 3】

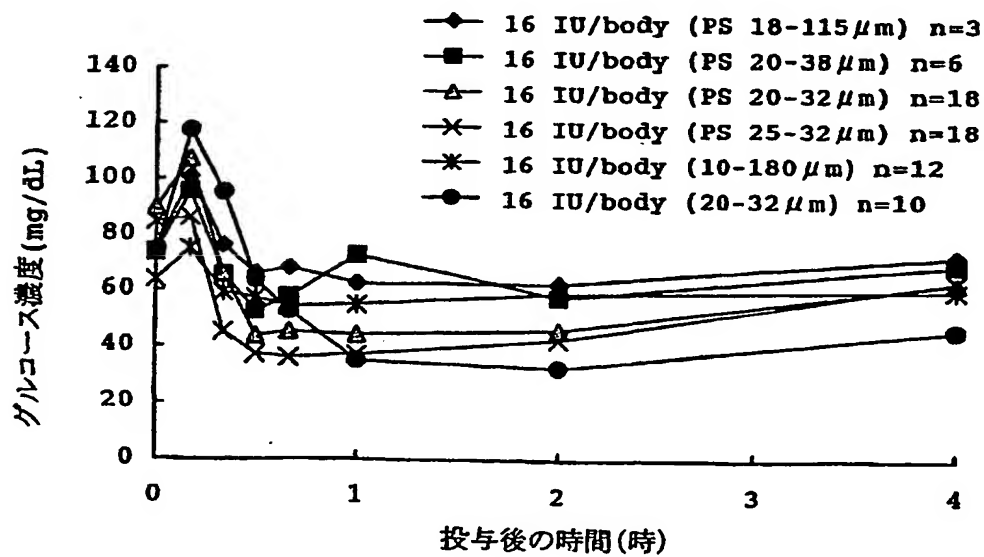


This Page Blank (uspto)

【図 4】



【図 5】



This Page Blank (uspto)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03642

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K38/28, A61K9/72, A61K47/02, A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K38/00-38/58, A61K9/00-9/72, A61K47/00-47/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 681833 A2 (Dott Research Laboratory), 15 November, 1995 (15.11.95), Claim 24 & JP 08-027031 A & EP 681833 A3 & US 5603943 A & CN 1117874 A & EP 681833 B1	1-7, 9, 10, 13, 14 8
Y A	JP 11-322582 A (Dot K.K.), 24 November, 1999 (24.11.99), Claims 1 to 5 (Family: none)	1-7, 9, 10, 13, 14 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 July, 2001 (27.07.01)Date of mailing of the international search report
07 August, 2001 (07.08.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/03642

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11,12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 11 and 12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K38/28, A61K9/72, A61K47/02, A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K38/00-38/58, A61K9/00-9/72,
A61K47/00-47/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 681833 A2 (DOTT RESEARCH LABORATORY) 15.11月.1995 (15.11.95), Claim24	1-7, 9, 10, 13, 14
A	& JP 08-027031 A & EP 681833 A3 & US 5603943 A & CN 1117874 A & EP 681833 B1	8
Y	JP 11-322582 A (有限会社ドット) 24.11月.1999 (24.11.99), 請求 項1,5 (ファミリーなし)	1-7, 9, 10, 13, 14
A		8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27.07.01

国際調査報告の発送日

07.08.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区鍛冶町三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 様式PCT/ISA/210 (第1ページの続葉(1)) (1998年7月)